Synthesen von Pyrrolidinderivaten aus sekundären Aminen.

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung der philosophischen Doktorwürde

der hohen

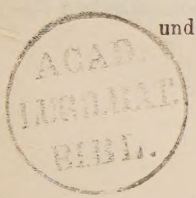
philosophischen Fakultät der Kgl. Universität Breslau

vorgelegt

und mit ihrer Genehmigung veröffentlicht

von

Waldemar Bobilioff.



Freitag, den 4. August 1911, vormittags 10 Uhr

in der Aula Leopoldina

Vortrag:

„Neuere Anschauungen in der Stereochemie"

und

Promotion.

Breslau
Druck von H. Fleischmann
1911.

Gedruckt mit Genehmigung der hohen philosophischen Fakultät der Kgl. Universität Breslau.

Referenten: Prof. Dr. **v. Braun,**
Prof. Dr. **Gadamer.**

Meinen Eltern

in Dankbarkeit

gewidmet.

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41543115_0033

Vorliegende Arbeit wurde in der Zeit vom Sommer-Semester 1909 bis Winter-Semester 1910 im chemischen Institut der Universität Breslau ausgeführt.

Zu ganz besonderem Danke fühle ich mich

Herrn Privatdozent Dr. Karl Löffler

verpflichtet, von dem die Anregung zu dieser Arbeit ausging.

Ferner gestatte ich mir, dem

Herrn Prof. Dr. v. Braun

für das mir entgegengebrachte Wohlwollen meinen besten Dank auszusprechen.

Im Jahre 1909 fand Löffler, dass wenn man in einer offenen Base an den Stickstoff Brom angliedert, man einen Austritt von Bromwasserstoff zwischen dem Stickstoff und einem Kohlenstoff des am Stickstoff befindlichen Alkylrestes erzielen kann so, dass aus einer offenen Base eine ringförmige gebildet wird. Diese, später noch genauer zu beschreibende Methode, ist zeitlich die letzte unter den vielen Methoden, die wir für die Synthesen stickstoffhaltiger Ringe kennen und die von verschiedenen Seiten auch deshalb besonders eingehend bearbeitet worden sind, weil zu der Klasse der ringförmigen N-Basen auch fast alle sogenannten Alkaloide gehören.

Die Haupttypen dieser Basen sind:

Pyrrol,
Pyridin,
Indol,
Chinolin und
Isochinolin

nebst ihren wasserstoffreicheren Derivaten; daher mögen hier, bevor zur genaueren Beschreibung der Löffler'schen Reaktion übergegangen wird, die hauptsächlichsten von diesen Methoden kurz geschildert werden.

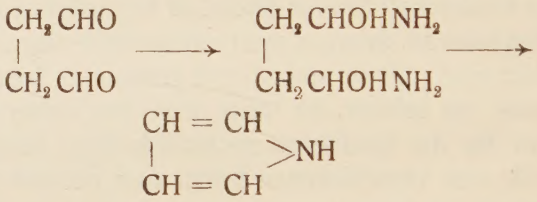
Für das Pyrrol, welches Anderson bereits im Knochenöl aufgefunden hat, stellte im J. 1870 Beyer die auch heute giltige Pyrrolformel auf; die Richtigkeit derselben wurde durch die Synthesen von Bell, Goldschmidt und Königs bestätigt. Bell[1]) und

[1]) Ber. d. deutsch. Chem. Ges. 10,1962.

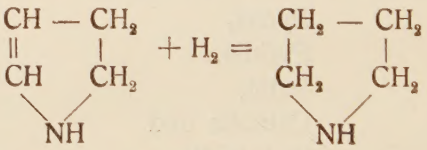
Goldschmidt[1]) bekamen Pyrrol bei der Destillation von schleimsaurem oder zuckersaurem Ammoniak oder durch Erhitzen desselben mit Glycerin auf 180°—200°.

Der erstere erhielt es auch beim Durchleiten von Diäthylamin durch ein glühendes Rohr. Später fand Königs[2]), dass Pyrrol nebst Pyridin sich beim Ueberleiten von Aethylallylamin über auf 500° erhitzte Bleiglätte bildet.

Von grosser theoretischer Bedeutung war die Synthese des Pyrrols von Harries[3]) aus Succindialdehyd mit Ammoniak:



Das Hydroderivat des Pyrrols, das Pyrrolidin wurde zuerst von Ciamician[4]) bei der Reduktion des Pyrrolins mittels Jodwasserstoffsäure erhalten:



Als erste vollständige Synthese des Pyrrolidins gilt die von Ladenburg[5]) aus Tetramethylendiaminchlorhydrat. Dieser folgte eine von Gabriel[6]), der den Ringschluss durch intrancolekulare Alkylierung des δ-Chlorbutylamins herbeiführte. Das letztere erhielt Gabriel

---

[1]) Zeitschr. f. Chemie 1867,280.
[2]) Ber. d. deutsch. Chem. Ges. 12,2344.
[3]) „ 34,1488; 35,1183.
[4]) „ 18,2079.
[5]) „ 20,442.
[6]) „ 24,3234.

auf folgende Weise: Chlorbutyronitril $Cl(CH)_3CN$ wurde in die Phenoxyverbindung $C_6H_5O(CH)_3CN$ übergeführt und nach Ladenburg zum Amin $C_6H_5O(CH)_4NH_2$ reduciert; die Phenoxyverbindung spaltet mit Salzsäure Phenol ab und geht dabei in das δ-Chlorbutylamin $Cl(CH)_4NH_2$ über.

Zu analogen Halogenverbindungen gelangte auch v. Braun mit Hilfe seiner Bromcyanreaktion. Er liess Bromcyan auf N-alkylierte Pyrrolidine einwirken, wobei sich — in vielen Fällen — unter Ringaufspaltung δ-Brombutyl-alkyl-cyanamide $Br(CH)_4N(CH)R$ bildeten, welche beim Erhitzen mit Salzsäure in sekundäre N-alkylierte Brombutylamine $Br(CH)_4NH \cdot R$ übergehen.

Eine weitere Synthese von Pyrrolidinen ist ebenfalls von v. Braun gefunden worden. Er stellte fest, dass beim Behandeln von 1,4 Dihalogeniden mit primären Aminen in glatter Weise Pyrrolidine gebildet werden.

Von den zuletzt genannten Methoden lassen sich die von Ladenburg, Gabriel und v. Braun allgemein anwenden.

Das Pyridin wurde wie oben erwähnt von Königs neben dem Pyrrol erhalten. Chapman und Smith erhielten es beim Behandeln von Isoamylnitrat mit Phosphorpentoxyd. Das Pyridin ist ferner durch Glühen von Glutarimid mit Zinkstaub gewonnen worden.

Von den Synthesen der Pyridinderivaten seien die zwei folgenden erwähnt:

1) Durch Erhitzen von Aldehydammoniaken für sich oder mit Aldehyden und Ketonen.

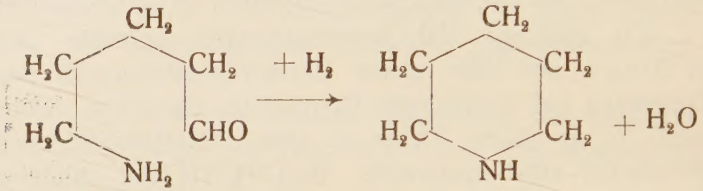
2) Die Methode von Hantzsch, welche in der Kondensation von β-Diketoverbindungen mit Aldehyden und Ammoniak besteht.

Das Piperidin wird am besten durch Reduktion von Pyridin mit Natrium und Alkohol oder auf elektrolytischem Wege dargestellt.

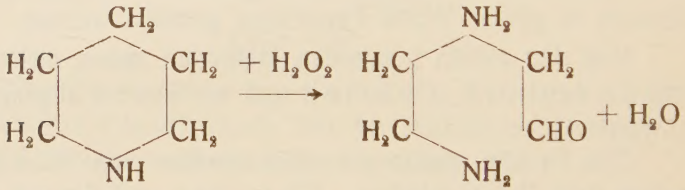
---

[1]) Ann. Chem. Pharm. Suppl. 6,329.

Wolffenstein[1]) gelangte zu Piperidin durch Reduktion von salzsaurem Aminopentanal mit Zink und Salzsäure:



Diesen Aldehyd gewann er auf der anderen Seite bei der Oxydation von Piperidin mit Wasserstoffsuperoxyd:

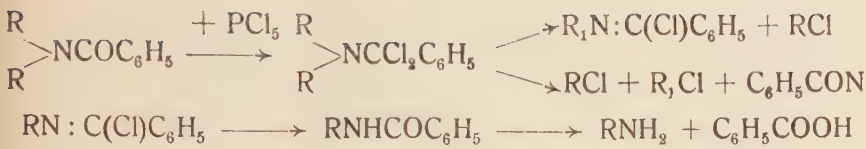


Ganz analog dem Pyrrolidin erhielten das Piperidin resp. seine N-Alkylderivate Ladenburg, Gabriel und v. Braun aus Pentamethylendiamin, e-Chloramylamin und 1,5-Dihalogenpentanverbindungen.

Die Darstellung der oben erwähnten endständig durch Halogen substituirten Kohlenwasserstoffe bot lange Zeit grosse Schwierigkeiten, bis v. Braun im J. 1904 durch eine neue sehr bequeme Methode dieselben leicht zugänglich gemacht hat. Wird ein benzoyliertes sekundäres Amin mit Halogenphosphor behandelt, so wird in glatter Weise die Benzamidgruppe durch Halogen ersetzt.

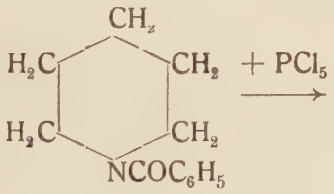
---

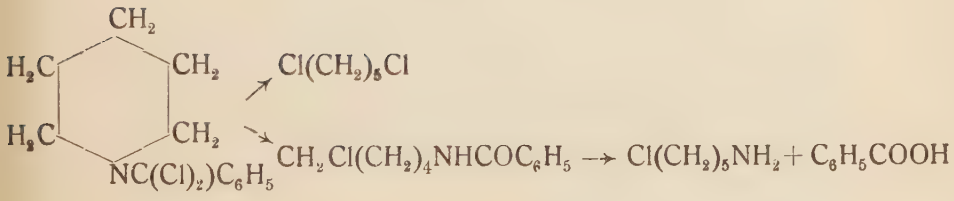
[1]) Ber. d. deutsch. Chem. Ges. 26,2992.



So hat man es in der Hand (durch Aenderung der Temperatur) entweder beide Alkylgruppen vom Stickstoff loszulösen, oder aber nur die eine, indem neben einem Halogenalkyl ein benzoyliertes Amin resultiert.

Wendet man diese Reaktion auf ringförmige Base z. B. auf Piperidin an, so erhält man entweder die Dihalogenparaffine z. B. Dihalogenpentan, oder halogenisierte Benzamide, welche bei der Behandlung mit Salzsäure in halogensubstituierte Amine, in unserem Beispiel in ε-Chloramylamin, übergehen.





Zur Gewinnung des Indols, welches stets als Grundsubstanz des Indigo ein grosses Interesse beansprucht hat, fehlte es nicht an synthetischen Versuchen. So gelang es Baeyer[1]) und Emmerling beim Erhitzen von o-Nitrozimmtsäure mit Kali und Eisenfeile das Indol zu bekommen, aber mit dieser Synthese gab sich Baeyer

[1]) Ber. d. deutsch. Chem. Ges. 2,680.

nicht zufrieden und 8 Jahre später fand er gemeinschaftlich mit Caro[1]), dass das Indol beim Durchleiten von verschiedenen alkylierten o-Toluidinen, besonders von Diäthyl-o-toluidin, durch ein glühendes Rohr entsteht.

Darauf folgen Synthesen von Widmann[2]) aus m-Nitropropenylbenzoesäure und von Lipp[3]) aus o-Amidophenylchloräthylen.

Von den neueren Indolsynthesen sind die von Walter[4]) aus Benzoylaminozimmtsäure, von Thiele[5]) aus o-Diamidostilben und von Mauther und Suida[6]) aus Phenylglycin hervorzuheben.

Das Dihydroindol ist erst vor kurzer Zeit aus Indol durch elektrolytische Reduktion von Carrasco[7]) erhalten worden.

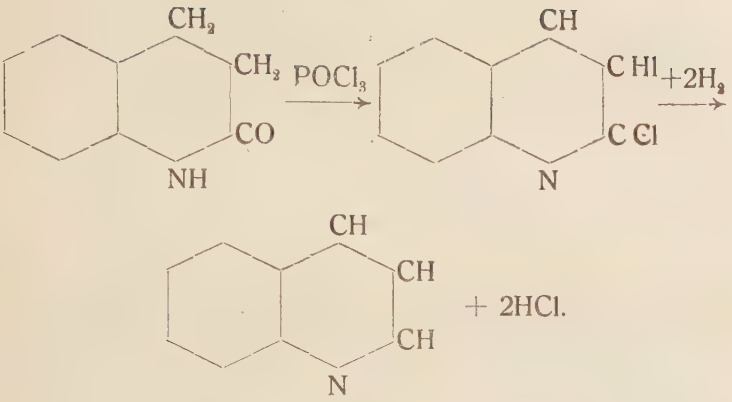
Das Chinolin, welches im J. 1834 von Runge im Steinkohlenteer aufgefunden worden ist, ist zunächst im J. 1842 von Gerhardt[8]) beim Schmelzen von Chinin mit Kali erhalten worden; dieser Forscher legte seiner Base den Namen Chinolein bei. A. W. Hofmann bewies einige Zeit darauf die Identität der Gerhardt'schen Base mit dem Leucol von Runge.

Synthetisch wurde das Chinolin zuerst von W. Königs[9]) beim Ueberleiten von Allylanilin über glühendes Bleioxyd erhalten.

Dieser Synthese folgte noch in demselben Jahre eine zweite von Baeyer[10]) aus Hydrocarbostyril:

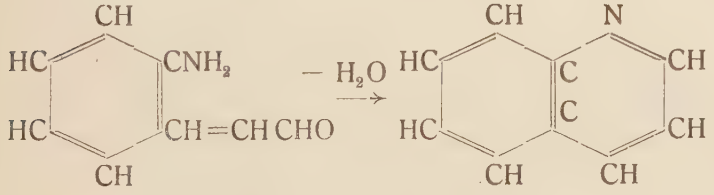
---

[1]) Ber. d. deutsch. Chem. Ges. 10,1265.
[2]) „ 15,2552.
[3]) „ 17,1072.
[4]) „ 25,1265.
[5]) „ 28,1413.
[6]) Monatshefte f. Ch. 10,250.
[7]) Gaz. chim. ital. 38, II, 301 und Centralblatt 1908 II 1263.
[8]) Ann. Chem. und Pharm. 42,310 und 44,279.
[9]) Ber. d. deutsch. Chem. G. 12,453.
[10]) „ 12,460.



Wenige Monate darauf hat Skraup[1]) seine Synthese des Chinolins aus Anilin, Schwefelsäure und Glycerin publiciert.

Von den späteren Synthesen sind die von Friedländer[2]) und von Pictet[3]) zu nennen. Der erstere erhielt es bei der Kondensation von o-Amidoderivaten der Phenylverbindungen, die ein Sauerstoffatom am dritten Kohlenstoffatom der Seitenkette enthalten z. B. aus o-Amidozimmtaldehyd.



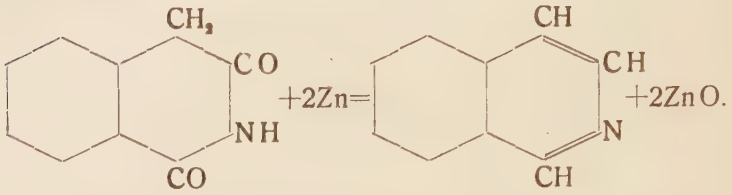
Pictet erhitzte Methylacetanilid mit Chlorzink auf ca. 300°, wobei das Chinolin überdestilliert.

Das Isochinolin, welches zuerst von Hoogewerff nebst Chinolin im Steinkohlenteer aufgefunden worden

---

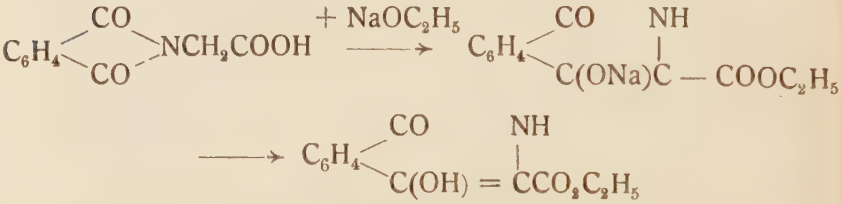
[1]) Monatsh. f. Ch. 1,317.
[2]) Ber. d. deutsch. Chem. Ges. 16,1833.
[3]) „ 23,1903.

ist, ist von Le Blanc[1]) aus Homophtalimid durch Erhitzen mit Zink synthetisch dargestellt worden.

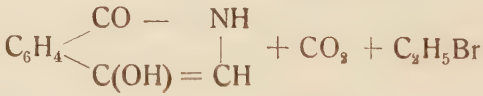


Im Jahre 1893 fand E. Fischer[2]), dass beim Auflösen von salzsaurem Benzylaminoacetaldehyd in rauchender Schwefelsäure sich das Isochinolin bildet. Dieselbe Methode wandte Pomeranz[3]) beim Benzylidenamidoacetal an.

Eine der letzten Synthesen ist die von Gabriel[4]), der von Phtalimidglykocoll ausgeht, welches ins Isochinolin nach folgendem Schema umgewandelt wird:



der Aether erleidet dann beim Kochen mit conc. HBr eine Spaltung unter Bildung von Oxyisocarbostyril.



und das Oxyisocarbostyril endlich geht bei der Reduktion in Isocarbostyril über, aus welchem man durch $POCl_3$ das Sauerstoffatom eliminieren kann.

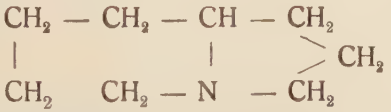
---

[1]) Ber. d. deutsch. Chem. G. 21,2299.
[2]) „ 26,764.
[3]) Monatschh. f. Ch. 14,118.
[4]) Ber. d. deutsch. Chem. 9. 33,986.

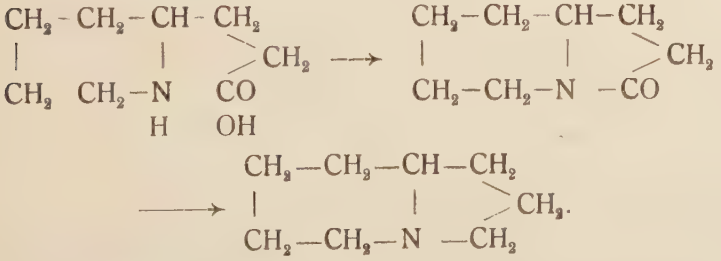
Das Tetrahydrochinolin und das Tetrahydroisochinolin erhält man durch Reduktion der entsprechenden nicht hydrierten Basen und zwar auf verschiedensten Wegen: z. B. mit Zinn und Salzsäure, Natrium und Alkohol, und mit Natriumamalgam.

An diese Ringschliessungsmethoden schliesst sich die von Löffler an, die sich an eine Hofmann'sche Arbeit anschliesst.

Im Jahre 1885 hat Hofmann beim Erhitzen von Bromconiin in konzentrierter Schwefelsäure ein tertiäres Coniceïn erhalten. Erst mehrere Jahre darauf wurde dasselbe von Lellmann näher untersucht, welcher die Vermutung aussprach, dass dieser Base, die er δ-Coniceïn nannte, folgende Konstitution zukommt:



Löffler und Kaim[1]) haben die Richtigkeit dieser Annahme bewiesen. Der Beweis wurde in der Weise erbracht, dass man von α-Piperidylpropionsäure ausging, diese in ein Laktim überführte und zu „Piperolidin" mit Natrium und Alkohol reduzierte:

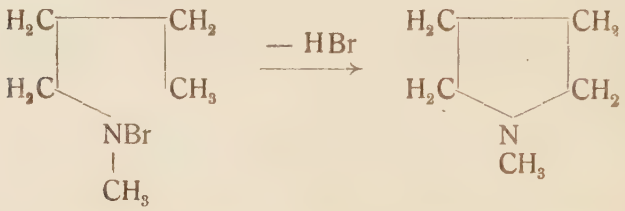


Die Eigenschaften des Piperolidins und des Lellmann'schen δ-Coniceins stimmten gut überein.

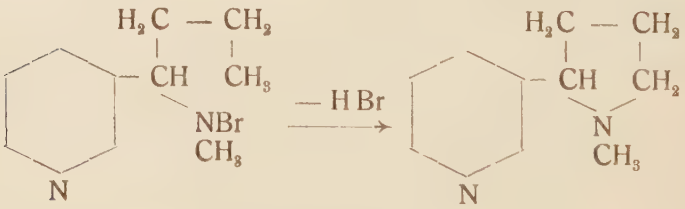
---

[1]) Ber. d. deutsch. Chem. G. 42,94.

Dadurch war bewiesen, dass beim Erhitzen des N-bromierten Coniins mit konzentrierter Schwefelsäure unter Bromwasserstoffabspaltung ein Pyrrolidinring zustande kommt. Diese Tatsache veranlasste Löffler zu versuchen, ob nicht auch eine ähnliche Pyrrolidinringbildung bei einem aliphatischen Amin stattfinden könnte. Die Vermutung bestätigte sich: es gelang zuerst von Methyl-isoamylamin, von Methyl-n-butylamin und von N-Methyl-4-Aminoheptan ausgehend, Pyrrolidine zu bilden und zwar im folgenden Sinne:



Es wurde weiter versucht[1]) aus Dihydrometanicotin das Nicotin zu synthetisieren, wobei eine ganz analoge Pyrrolidinringbildung erfolgen sollte, welcher Vorgang folgendermassen formuliert werden kann:

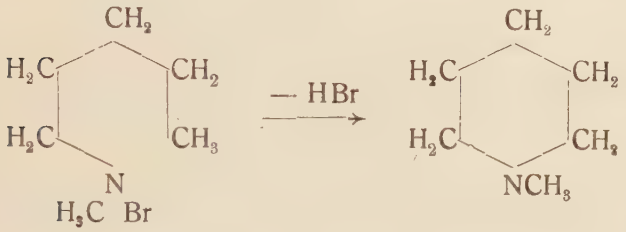


Der Versuch gelang gleichfalls.

Es erschien aber weiter interessant, die Grenzen der Reaktion festzustellen. Die ersten Versuche in dieser Richtung, die festgestellt haben, dass die Methode nur zur Bildung von 5-, und nicht von 4- und 6-Ringen an-

[1]) Ber. d. deutsch. Chem. Ges. 42,3431.

wendbar ist, waren von Löffler und Freitag in der Weise ausgeführt worden, dass man aus Methyl-n-amylamin das N-Methylpiperidin und aus N-Methyl-2-aminobutan das N-Methyl-2-methyltrimethylenimin darzustellen versuchte:

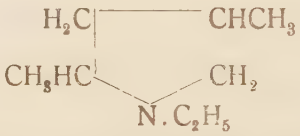


Die beiden Versuche führten zu keinem Erfolg und es wurde mir daraufhin die Aufgabe zuteil zu untersuchen, unter welchen Bedingungen die Bildung von fünfgliedrigen Gebilden möglich ist.

Es wurde zunächst versucht, Pyrrolidinderivate mit mehreren Seitenketten darzustellen, was wie auch zu erwarten war, gelang. Darauf wurde versucht statt eines sekundären Amins das entsprechende primäre, oder sein Benzoylderivat anzuwenden; aber die Reaktion blieb in beiden Fällen aus. Nun wurde der Versuch gemacht auf ein methyliertes Säureamid die Reaktion anzuwenden; aber dieselbe versagte, ebenso wie bei einem Versuch einen Pyrrolidinring an einen Benzolkern anzugliedern; auch die Angliederung des ersteren an ein alicyclisches Ringsystem war nicht von Erfolg gekrönt.

Praktischer Teil.

Synthese des N-Aethyl-3,5-Dimethylpyrrolidins.



Darstellung von Methyl-1-Aethyl amino-3-pentan.

Das zur Darstellung dieser Base nötige Methylisobutylketon wurde in folgender Weise dargestellt: 135 gr Isopropylalkohol wurden mit rotem Phosphor und Jod versetzt; zur Vollendung der Reaktion wurde das Gemisch 3—4 Stunden auf dem Wasserbade am Rückflusskühler erhitzt. Darauf wurde das Jodid nebst unverändertem Alkohol abdestilliert und das Destillat zwecks Entfernung des letzteren mehrmals mit Wasser ausgeschüttelt; das Jodid wurde über Chlorcalcium getrocknet und destilliert.

Es sott bei 89°—90°

(Angegeben 89½°)

Ausbeute 292 gr.

Um es in Isopropylacetessigester überzuführen, wurde es zu einer Lösung von 39 gr (1 Atom) Natrium in 400 gr Alkohol und 220 gr (1 Mol) Acetessigester zugesetzt. Das ausgeschiedene Natriumjodid wurde abgesaugt und der Alkohol abdestilliert; um ihn vollständig zu entfernen, wurde das Produkt mit Wasser ausgeschüttelt.

Der gebildete Ester wurde der Vacuumdestillation unterworfen

$K_{p20} = 97^0—100^0$

Ausbeute 197 gr.

Darauf wurde die Ketonspaltung des Esters in der Weise vorgenommen, dass dieser in kupfernen Gefässen mit Barytwasser einige Stunden gekocht wurde. Es wurde genommen: auf je 100 gr Ester 185 gr krystallisiertes Bariumhydroxyd und 2,5 l. Wasser.

Das gebildete Keton wurde mit Wasserdampf abdestilliert, aus dem wässrigen Destillat mit Ammoniumsulfat ausgesalzen, mittels Chlorcalcium getrocknet und destilliert;

es sott bei $114^0—115^0$ und 755 mm

Ausbeute: aus 100 gr Ester 50 gr Keton.

50 gr Methylisobutylketon wurden mit 120 gr Aethylamin (33% Lösung im absoluten Alkohol) gemischt und zwei Tage stehen gelassen. Das Produkt wurde in 3 Portionen der Reduktion nach Ladenburg unterworfen. Nach der vollständigen Auflösung des Natriums wurde das entstandene Alkoholat mit Wasser zerstört und die Base mit dem Alkohol auf dem lebhaft siedenden Wasserbade abdestilliert. Das Destillat wurde salzsauer gemacht und zur Trockne eingedampft. Hierauf wurde der Rückstand mit Wasser aufgenommen und durch Eingiessen in eine Natriumnitritlösung in das Nitrosamin übergeführt. Die Nitrosoverbindung wurde mit der gleichen Menge konzentrierter Salzsäure versetzt und durch Einleiten von Chlorwasserstoff in die salzsaure Base verwandelt. Diese Lösung wurde auf dem Wasserbade möglichst eingedampft, mit Wasser aufgenommen, und, um das unverändert gebliebene Keton resp. den Alkohol zu entfernen, mit Aether ausgeschüttelt. Darauf wurde die salzsaure Lösung der nunmehr reinen Base nochmals eingedampft und mit Wasser aufgenommen. Die durch Alkali freigemachte Base wurde mit Wasserdampf abdestilliert. Aus dem Destillat wurde sie durch

Kaliumhydroxyd abgeschieden und im zugeschmolzenen Rohr mit Kali scharf getrocknet und destilliert.

Die Base bildet eine wasserhelle leicht bewegliche Flüssigkeit von durchdringendem Geruch.

Sdp. $137^1/_2{}^0$—$138^1/_2{}^0$ bei 750 mm.

$d_{20} = 0{,}758$

Ausbeute 44 gr.

Analyse:

0,1077 g Subst.: 0,2938 g CO_2; 0,1444 g H_2O

Berechn. für $C_8H_{19}N$	Gef.:
74,29% C	74,39%
14,85% H	15,01%

Salze:

Das salzsaure Salz entsteht beim Zusammengiessen von Base und alkoholischer Salzsäure; es ist im Wasser sehr leicht löslich; aus Aceton umkrystallisiert bildet es schöne Blättchen, die bei 145° zusammensintern und bei 148° schmelzen.

Das Goldsalz

fällt beim Versetzen der salzsauren Lösung mit Goldchlorid zuerst amorph aus, dann geht es in kleine Nädelchen über, welche bei 94° zusammensintern und bei $97^1/_2{}^0$ glatt schmelzen.

Das Platinsalz

ist in Alkohol und in Aether sehr leicht löslich; aus Wasser umkrystallisiert bildet es kleine goldgelbe Nadeln vom

Schm. P. 140°—141°.

Das im Vacuum getrocknete Pt-salz gab:

0,1041 g Subst — 0,0302 g Pt

Berechnet für $(C_8H_{19}N.HCl)_2PtCl_4$	Gef.:
29,16% Pt	29,02

Das Pikrat

dieser Base bildet aus Alkohol grosse Prismen vom

Schm. P. $110^1/_2{}^0$—111°

0,1713 g Subst. gaben 23,8 ccm Stickstoff bei 22° und 751 mm.

Berechnet:	Gefunden:
15,63% N	15,88%

Ueberführung des secundären Amins in das tertiäre N-Aethyl-3,5 Dimethylpyrrolidin.

Die Base wurde in Portionen zu je 5 gr mit einer eiskalten Natriumhypobromitlösung einige Minuten geschüttelt. Zur Herstellung der Hypobromitlösung wurden 200 ccm Wasser und 10 gr Aetznatron genommen und dazu unter guter Kühlung 20 gr. = 6,2 ccm Brom zugetropft. Die am Stickstoff bromierte Base scheidet sich als schweres gelbes Oel ab. Dasselbe wurde in konzentrierte Schwefelsäure getropft. Nach dreistündigem Erhitzen auf 100° und zum Schluss auf 125°, wodurch unter Bromwasserstoffabspaltung der Ringschluss erfolgt, wurde die kalte schwefelsaure Lösung in einen Rundkolben auf Eis gegossen und und unter Kühlung mit konzentrierter Natronlauge alkalisch gemacht. Darauf wurde die Base, die sehr leicht mit Wasserdampf überdestillierte, aus dem Destillat mittels Kaliumhydroxyd abgeschieden und in alkalischer Lösung zwecks Entfernung der sekundären Base mit Benzoylchlorid geschüttelt.

Die so gereinigte tertiäre Base wurde in das pikrinsaure Salz umgewandelt und letzteres bis zum konstanten Schmelzpunkt umkrystallisiert. Das reine Pikrat wurde mit konzentrierter Salzsäure zerlegt, die Pikrinsäure wurde abgesaugt und die Lösung eingedampft, alkalisch gemacht und mit Wasserdampf destilliert. Es geht dabei eine schwerlösliche Base über; dieselbe wurde abgeschieden und in einem zugeschmolzenen Rohr mit Kali scharf getrocknet.

Sie stellt eine leicht bewegliche, farblose, lichtbrechende Flüssigkeit vom

Sdp. $133^1/_2$—134° bei 749 mm dar.

$d_{20} = 0{,}798$
Ausbeute 6 gr.

Analyse:
0,1424 g Subst.: 0,3953 g CO_2; 0,1686 g H_2O

Berechn. für $C_8H_{17}N$	Gef.:
75,46% C	75,70%
13,49% H	13,28%

Salze:

Das salzsaure Salz der Base ist an der Luft zerfliesslich.

Ebenso das Goldsalz.

Das Platinsalz

fällt beim Zusetzen von Platinchlorid zu der salzsauren Lösung der Base in gelben Flocken aus, die sich beim Kochen mit viel Wasser lösen. Aus der Lösung scheiden sich nach dem Erkalten schöne Krystalle vom

Schm.P. 215—216 unter Zersetzung, ab
0,1236 g Subst. geben 0,0361 g Pt

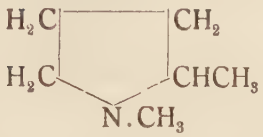
Ber. für $(C_8H_{17}N.HCl)_2PtCl_4$	Gef.:
29,34% Pt	29,20%

Das Pikrat

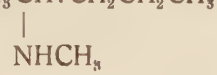
bildet mehrfach aus Alkohol umkrystallisiert derbe lange Nadeln; es schmilzt nicht glatt bei $122^1/_2{}^0$.

Da die Pikrinsäure bei derselben Temperatur schmilzt, so wurde eine combinierte Schmelzpunktbestimmung gemacht. Das Gemisch schmolz bei 70°.

Synthese von N-Methyl-2-methyl-pyrrolidin.



Darstellung des N-Methyl-2-amino-n-pentans.



Das Gemisch von 50 gr Methylpropylketon und 100 gr Methylamin in 33-prozentiger absolut-alkoholischer Lösung blieb 3—4 Tage bei gewöhnlicher Temperatur stehen. Beim Zusammenbringen wurde eine Steigerung der Temperatur um 18° beobachtet. Nachher wurde das Produkt auf das doppelte Volumen mit absolutem Alkohol verdünnt und nach Ladenburg mit Natrium und Alkohol in 3 Portionen reduciert. Das Reduktionsprodukt wurde mit Wasser verdünnt und die Base mit dem Alkohol auf einem kochenden Wasserbade abdestilliert. Dieses Destillat wurde mit Salzsäure angesäuert und die salzsaure Lösung eingedampft. Der Rückstand wurde dann mit Natriumnitritlösung in das Nitrosamin der secundären Base verwandelt, das sich als gelbes Oel abschied. Dieses wurde nun mit Chlorwasserstoff in das salzsaure Salz der Base zurückverwandelt. Die salzsaure Lösung wurde eingedampft, mit Alkali zerlegt und die freie Base mit Wasserdampf überdestilliert. Sie wurde abgeschieden und mit Kali in einem zugeschmolzenen Rohr scharf getrocknet.

Die Base ist eine farblose leichtbewegliche Flüssigkeit, die bei 103°—104° unter 754 mm siedet.

$d_{20} = 0{,}747$; Ausbeute ca. 30 gr.

Analyse:

0,1192 g Subst.: 0,3121 g CO_2; 0,1613 g H_2O

Berechn. für $C_6H_{15}N$	Gef.:
71,18% C	71,41%
14,97% H	15,14%

Salze:

Das Platinsalz

bildet gelbrote Nadeln, die nach zweimaligem Umkrystallisieren bei $137^1/_2{}^0$ schmelzen.

Das Goldsalz

ist ölig.

Das Pikrat

fällt zuerst ölig aus und bildet dann aus Wasser umkrystallisiert breite Nadeln vom

Schm. P. 77°—78°.

Verwandlung der secundären Base in das N-methyl-α-methyl-pyrrolidin.

Die Base wurde in 3 Portionen von je 10 gr mit einer 5-prozentigen Lösung von Natriumhypobromit unter Kühlung geschüttelt (400 ccm Wasser, 40 gr Brom und 20 gr Aetznatron). Das Bromid scheides sich als hellgelbes Oel am Boden ab; der Ringschluss wurde wieder in gleicher Weise durchgeführt wie früher und die Reinigung der Base geschah auch hier über das Pikrat. Aus diesem wurde die Base in üblicher Weise zurückgewonnen. Sie wurde mit Kali getrocknet und über metallischem Calcium destilliert.

Sdp. 96° b. 762 mm. (Merling[1]) 96°—97°, Ladenburg[2]) 98°—101°, Fenner und Tafel[3]) 96°—96,5°).

[1]) Ann. d. Chem. 264,319.
[2]) Ann. d. Chem. 279,353.
[3]) Ber. d. deutsch. Chem. Ges. 31,913.

Die Base ist wasserhell, leicht flüssig und zeigt das spezifische Gewicht: $d_{15} = 0{,}798$ (Merling 0,799 bei 15°, Ladenburg 0,798 bei 15°).

Analyse:

0,1330 g Subst.: 0,3541 g CO_2; 0,1587 g H_2O.

Berechn. für $C_6H_{13}N$	Gef.:
72,61% C	72,61%
13,28% H	13,34%

Salze:

Das Platinsalz

bildet sich nach längerem Stehen der wässrigen Lösung im Vacuum; schöne, verwachsene Nadeln vom Schm. P. 223 unter Zersetzung (Merling 225°, Ladenburg 222°—225°).

0,2376 g Subst. gaben 0,0762 g Pt

Berechn. für $(C_6H_{13}N.HCl)_2PtCl_4$	Gef.:
32,05% Pt	32,07%

Das Goldsalz

bildet aus heissem Wasser gelbrote Nadeln, die bei 205° sintern und bei 215° schmelzen (Merling 215—217°).

0,1988 g Subst. gelben 0,0890 g Au

Berechn. für $C_6H_{13}N.HCl.AuCl_3$	Gef.:
44,83% Au	44,76%

Das Pikrat

bildet goldgelbe Blättchen, die im heissen Alkohol ziemlich leicht löslich sind und nach dem Umkrystallisieren bei 233½° schmelzen.

Das Jodäthylat

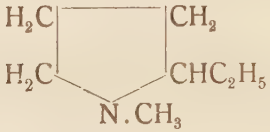
entsteht beim Zusammenbringen der Base mit Jodäthyl; durch Schütteln mit frisch gefälltem Chlorsilber wurde daraus das Chloräthylat und aus diesem das Platinsalz

dargestellt, das beim Eindampfen im Vacuum in schönen Krystallen ausfällt. Schm. P. 249° unter Zersetzung

0,2387 g Subst.: 0,0684 g Pt

Ber. für $(C_8H_{18}N.Cl)_2PtCl_4$	Gef.:
28,55% Pt	28,65%

Synthese des N-Methyl-α-äthyl-pyrrolidins.



Darstellung von N-Methyl-3-amino-hexan.

$$C_2H_5CHCH_2CH_2CH_3$$
$$|$$
$$NHCH_3$$

50 gr Aethylpropylketon wurden mit 100 gr einer 33% alkoholischen Lösung von Methylamin gemischt. Dabei tritt keine Erwärmung ein. Diese Mischung wurde in gleicher Weise, wie sie früher beschrieben wurde, der Ladenburgschen Reduktion unterworfen. Auch hier wurde die Reinigung der sekundären Base über das Nitrosamin vorgenommen. Sie bildet eine wasserhelle, leicht bewegliche, stark basische Flüssigkeit vom Sdp. 126°—128° bei 754 mm.

$$d_{20} = 0{,}761$$

Analyse:

0,1414 g Subst.: 0,3779 g CO_2; 0,1907 g H_2O

Berechn. f. $C_7H_{17}N$	Gef.:
73,04% C	72,89%
14,93% H	15,09%

Salze:

Das Platinsalz

fällt zuerst ölig aus und bildet nach längerem Stehen Tafeln. Es wurde aus Alkohol durch Fällen mit Aether gereinigt und so als fleischfarbenes Pulver vom Schmp. 162°—163° erhalten.

Das Goldsalz und das Pikrat sind ölig.

Umwandlung der secundären Base in das N-Methyl-α-äthyl-pyrrolidin.

Die Gewinnung der Brombase, sowie die Ringschliessung wurden hier in genau derselben Weise durchgeführt, wie in den früher beschriebenen Fällen. Die Reinigung der Base geschah auch hier durch das Pikrat. Aus diesem wurde die Base regeneriert; sie ist wasserhell, stark basisch, siedet bei 122°—123° bei 762 mm und zeigt das spezifische Gewicht $d_{15} = 0{,}8124$.

Analyse:

0,1090 g Subst.: 0,2977 g CO_2; 0,1330 g H_2O

Berechn. für $C_7H_{15}.N$	Gef.:
74,24% C	74,40%
13,38% H	13,65%

Salze:

Das Platinsalz

bildet nach längerem Stehen im Vacuum verwachsene Nadeln vom Schm. P. 210°—211°.

0,2060 g Subst.: 0,0646 g Pt

Ber. für $C_7H_{15}N.CHl)_2PtCl_4$	Gef.:
31,30% Pt	31,35%

Das Goldsalz

bildet aus heissem Wasser schöne Nadeln vom Schm. P. 112

0,2350 g Subst.: 0,1021 g Au

Ber. für $C_7H_{15}N.HCl.AuCl_3$	Gef.:
43,49% Au	43,45%

Das Pikrat

bildet nach dreimaligem Umkrystallisieren aus Alkohol goldgelbe Blättchen vom Schm. P. 170°.

Das Jodäthylat

der Base wurde durch Erwärmen der wässrigen Lösung mit Chlorsilber in das Chloräthylat verwandelt und aus diesem ein schön krystallisiertes Platinsalz dargestellt. Es beginnt sich bei 243° zu zersetzen und schmilzt bei ca. 250°.

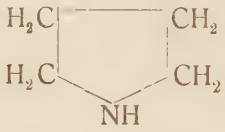
0,2213 g Subst.: 0,0610 g Pt

Ber. für $(C_9H_{20}Cl \cdot N)_2)PtCl_4$	Gef.:
27,37%	27,56%

Um ein nicht methyliertes Pyrrolidin zu erhalten, ist die Ringschliessung bei n-Butylamin in ähnlicher Weise versucht worden.

Versuch der Ringschliessung

von $CH_3CH_2CH_2CH_2NH_2$ zu



5 gr n-Butylamin wurden mit einer Natriumhypobromitlösung (auf 200 ccm Wasser, 10 gr. Natriumhydrat und 20 gr Brom) einige Minuten lang kräftig geschüttelt. Die am Stickstoff bromierte Base scheidet sich als schweres gelbes Oel ab. Dieses wurde in konzentrierte Schwefelsäure getropft und 2 Stunden auf 125° erhitzt. Die schwefelsaure Lösung wurde auf Eis gegossen, unter guter Kühlung mit Natriumhydratlösung alkalisch gemacht und der Wasserdampfdestillation unterworfen. Man konnte im Destillat wohl unveränderte primäre Base nachweisen, aber es gelang nicht, eine sekundäre zu finden.

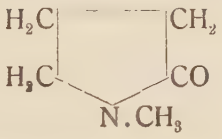
Nachdem es sich gezeigt hat, dass man nach dieser Methode beim primären Amin nicht zum Ziele gelangt, wurde mit dessen Benzoylverbindung ein analoger Versuch angestellt.

5 gr n-Butylamin wurden nach Schotten-Baumann benzoyliert; 5 gr der Benzoylverbindung wurden in der üblichen Weise mit Natriumhypobromit behandelt und das gebildete bromierte Amid wurde mit Schwefelsäure erhitzt, alkalisch gemacht und mit Wasserdampf destilliert. Im Destillat konnte man, ausser dem Butylamin, das offenbar durch Hydrolyse der Benzoylverbindung entstanden war, keine andere Base nachweisen.

Die Leichtigkeit, mit welcher sich sauerstofffreie Fünfringe bilden, liess erhoffen, dass man auch zu sauerstoffhaltigen Pyrrolidinderivaten vom Typus des Pyrrolidons gelangen könnte.

Als einfachstes Beispiel hierfür wurde das Methylbutyramid angewandt.

Versuch der Synthese von N-methylpyrrolidon.



Das Methylbutyramid wurde nach der Methode von Titherley[1]) auf folgende Weise aus Butyramid erhalten: Die berechnete Menge (1 Atom) Natrium wurde in möglichst wenig Alkohol aufgelöst; dann wurden je einem Molekül entsprechende Mengen von Butyramid und fein pulverisierten Kaliummethylsulfat zugesetzt und tüchtig geschüttelt. Darauf wurde der Alkohol im Vacuum auf dem Wasserbade abdestilliert und das ganze Gemisch im Metallbade auf 160°—180° ca. ½ Stunde erhitzt. Das

[1]) Am. Ch. J. 71,460 79,391.

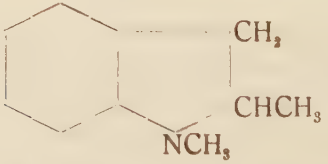
Produkt wurde mit Benzol ausgekocht, wobei die beiden Amide (das unveränderte und das methylierte) in Lösung gehen. Nachdem das Benzol abdestilliert worden ist wurde der Rückstand der Destillation unterworfen, wobei das Ganze bei 214° –216° überging. Das Destillat setzte nach einiger Zeit Krystalle ab, die abgesaugt wurden und die sich nach näherer Untersuchung, als unverändertes Butyramid erwiesen. Der nichtkrystallisierende Anteil enthielt das Methylbutyramid. Da es nicht möglich war es von dem nicht methylierten Amid vollständig zu trennen, so wurde dieses Produkt direkt zur Bromierung verwendet.

Das bromierte Methylbutyramid wurde in üblicher Weise mit konzentrierter Schwefelsäure erhitzt, die Lösung alkalisch gemacht und mit Wasserdampf destilliert.

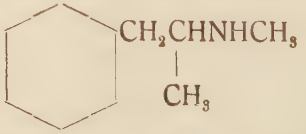
Es fand sich im Destillat wiederum keine neue Base.

Interessant war es zu untersuchen, ob die Pyrrolringbildung an einem Benzolkern zustande kommen kann; mit anderen Worten, ob man von einem fettaromatischen sekundären Amin zu einem Dihydroindolderivat gelangen kann. Der Versuch wurde mit Methylaminopropylbenzol angestellt.

Versuch der Synthese von N,α-dimethyldihydroindol.



Darstellung des Methylaminopropylbenzols.



20 gr. Methylbenzylketon (Kahlbaum) und 50 gr Methylamin (33% Lösung im absoluten Alkohol) wurden

miteinander gemischt und 2 Tage stehen gelassen. Beim Zusammengiessen wurde keine Steigerung der Temperatur beobachtet. Das Gemisch wurde in 2 Portionen der Ladenburg'schen Reduktion mit Natrium und Alkohol unterworfen. Nach dem Zersetzen des entstandenen Alkoholats durch Wasser, wurde der Alkohol abdestilliert, wobei ein Teil der Base mit überging. Das Destillat wurde salzsauer gemacht und nachdem der Alkohol abdestilliert worden war, zur Trockne eingedampft. Anderseits wurde der Kolbenrückstand salzsauer gemacht und zwecks Entfernung des unverändert gebliebenen Ketons einer Wasserdampfdestillation unterworfen. Um sicher zu sein wurde die salzsaure Lösung noch mit Aether ausgeschüttelt. Darauf wurden beide Teile der salzsauren Base vereinigt, alkalisch gemacht und die freie Base mit Wasserdampf abdestilliert. Um sie von dem primären Amin zu befreien wurde sie in das Nitrosamin übergeführt. Dasselbe wurde mit konzentrierter Salzsäure versetzt und in das Gemisch wurde Chlorwasserstoff eingeleitet. Die salzsaure Lösung wurde eingeengt, mit Wasser verdünnt, die Base durch Natronlauge freigemacht und mit Aether aufgenommen. Die ätherische Lösung wurde mit Kali getrocknet und der Aether abdestilliert.

Die zurückgebliebene Base wurde in Vacuum destilliert

$$Kp_{15} = 95^0$$

Dann wurde sie nochmals bei gewöhnlichem Druck destilliert

Sdp. 207° b. 748 mm

Sie stellt eine farblose leichtbewegliche Flüssigkeit vom $d_{20} = 0{,}917$ dar.

Analyse:

0,1402 g Subst.: 0,4132 CO_2; 0,1275 g H_2O

Berechnet für $C_{10}H_{15}N$	Gef.:
80,44% C	80,37%
10,15% H	10,17%

Salze:

Das salzsaure Salz der Base bildet aus Aceton, in dem es sehr schwer löslich ist, schöne kleine Nädelchen, die bei 135° scharf schmelzen.

Das Platinsalz

bildet aus Wasser umkrystallisiert feine gelbe Nadeln, die bei 216° schmelzen.

0,2190 g Subst.: 0,06040 g Pt

Berechn. für $(C_{10}H_{15}N.HCl)_2PtCl_4$	Gef.:
27,51% Pt	27,57%

Das Goldsalz

bildet aus heissem Wasser umkrystallisiert seidenweiche Nadeln vom Schm. P. 112°.

0,1086 g Subst.: 0,0439 g Au

Berechn. für $C_{10}H_{15}N.HCl.AuCl_3$	Gef.:
40,31% Au	40,42%

Die Ausbeute war gut, ca. 15 gr an reiner Base.

Versuch der Ringschliessung.

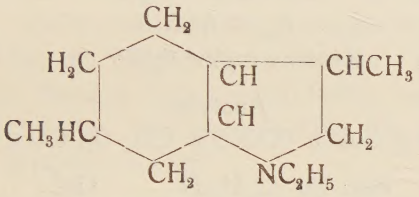
Die sekundäre Base wurde in Portionen von je 5 gr mit einer eiskalten Bromnatronlauge einige Minuten lang geschüttelt. Das sich bildende schwere Oel wurde in konzentrierte Schwefelsäure getropft und dann 1½ Stunden auf 125° erhitzt. Die Lösung wurde in einen Rundkolben auf Eis gegossen, alkalisch gemacht und der Wasserdampfdestillation unterworfen. Im Destillat konnte keine tertiäre Base nachgewiesen werden.

Eine Kombination von einem Pyrrolidinring mit einem Benzolring zu bewerkstelligen, missglückte im oben ausgeführten Beispiele. Die Ursache dürfte aber wohl dem Umstande vor allem zuzuschreiben sein, dass das am Benzolring sitzende Wasserstoffatom im allgemeinen anders reagiert, als ein aliphatisch gebundenes.

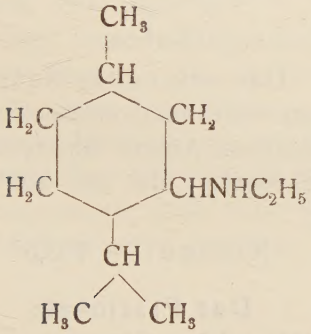
Werden nun die Verhältnisse zur Bildung des Fünfringes günstiger gewählt d. h. so, dass eine Methylgruppe bei der Ringbildung mitwirkt, so erschien es

nicht aussichtslos einen Pyrrolidinring in Combination mit einem anderen Ringgebilde — im nachstehenden Beispiel mit einem Cyklohexanring — zu schliessen.

Versuch der Synthese des N-Aethyl 3,6-dimethyloktahydroindols.



Darstellung von Aethylmenthylamin.



30 gr Menthon und 30 gr 50% alkoholischer Aethylaminlösung werden 4 Tage stehen gelassen. Dann wurde das Gemisch der Reduktion mit Natrium und Alkohol unterworfen. Das Reduktionsprodukt wurde mit Wasser versetzt und der Alkohol abdestilliert, wobei die entstandene Base nicht mit überging. Der Rückstand wurde salzsauer gemacht und zwecks Entfernung des unverändert gebliebenen Ketons der Wasserdampfdestillation unterworfen. Darauf wurde die Base mit Natronlauge freigemacht, mit Wasserdampf abdestilliert und ins Nitrosamin übergeführt. Dasselbe wurde in üblicher Weise ins salzsaure Salz der Base verwandelt, aus dem die Base

mit Natronlauge freigemacht und mit Aether aufgenommen wurde. Die ätherische Lösung wurde getrocknet und destilliert.

Die Base stelite eine klare Flüssigkeit dar, die bei 223°—224° und 750 mm sod.

Kishner[1]): 222°—224°

Ausbeute 20 gr.

$d_{20} = 0{,}8515$

Kishner gibt 0,845 an

Analyse:

0,1109 g Subst. 0,3205 g CO_2 0,1400 g H_2O

Ber. für $C_{12}H_{25}N$	Gef.:
78,56% C	78,82%
13,78% H	14,22%

Salze:

Das salzsaure Salz

fällt beim Zusatz von alkoholischer Salzsäure zur Base aus. Aus siedendem Aceton umkrystallisiert bildet es schöne verfilzte Nadeln, die bei 202° sintern und bei 205° schmelzen

Kishner — 193,5°

Das Platinsalz

bildet aus Wasser schöne Oktoeder vom Schm. P. 197°

Die Substanz wurde im Vacuum getrocknet und gab folgende Werte:

0,1204 g Subst.: 0,0301 g Pt

Ber. für $(C_{12}H_{25}N.HCl)_2PtCl_4$	Gef.:
25,09% Pt	25,00

Versuch der Ringschliessung.

5 gr der Base wurden in gewöhnlicher Weise mit Natriumhypobromit behandelt. Das abgeschiedene gelbe

---

[1]) J. der russ. chem. Ges. 27,524.

Oel wurde in konzentrierte Schwefelsäure gebracht und 2 Stunden auf 125° erhitzt. Die abgekühlte Reaktionsflüssigkeit wurde unter weiterer Kühlung mit Natronlauge alkalisch gemacht und der Wasserdampfdestillation unterworfen. Das Destillat wurde mit überschüssigem Benzoylchlorid und Natronlauge geschüttelt und das obenschwimmende Oel mit Aether aufgenommen. Die ätherische Lösung wurde mit verdünnter Salzsäure ausgeschüttelt und die salzsaure Lösung eingedampft, wobei jedoch keine nennenswerte Mengen Salz zurückblieben; es war mithin keine tertiäre Base, also kein N-äthyl 3,6 dimethyloctahydroindol gebildet worden.

Wir können nunmehr versuchen, die Frage zu beantworten, in welchen Fällen die Löffler'sche Ringschliessungsmethode anwendbar ist?

Es hat sich gezeigt, dass zur Ringbildung — wenigstens bei sauerstofffreien Basen — als zureichend und notwendige Bedingung, eine in γ-Stellung zur sekundären Amidogruppe sitzende Methylgruppe erforderlich ist, was allerdings nur für reine Pyrrolidinderivate gilt. Zur Synthese kombinierter Pyrrolidinringe, etwa vom Typus hydrierter Indole ist diese Methode nicht geeignet.

Lebenslauf.

Ich, Waldemar Bobilioff, griech.-kath. Konfession, russ. Staatsangehörigkeit, bin als Sohn des Hofrates Johann Bobilioff am 24. April 1886 zu Belsk (Russland) geboren. Ich besuchte bis zum Jahre 1905 die Staatsoberrealschule zu Bjelostok, daraufhin die Staatsoberrealschule zu Moskau, wo ich das Abiturium im Jahre 1904 gemacht habe. Im selben Jahre bestand ich ein Konkursexamen an der Rigaer Technischen Hochschule und studierte dort 3 Semester Chemie. Seit dem Sommersemester 1906 studierte ich in Breslau Chemie und bestand das Verbandsexamen im Wintersemester 1908.

Vom 1. Mai bis November 1908 habe ich als Assistent bei Herrn Prof. Dr. med. Rosenfeld gearbeitet.

Während meiner Studienzeit besuchte ich die Vorlesungen und Uebungen folgender Herren Professoren und Dozenten:

Ahrens, Baumgartner, Buchner, Doss, Ehrlich, Frech, Herz, Hintze, Ladenburg, Löffler, Lummer, Walden.

Allen diesen Herren spreche ich hiermit meinen aufrichtigsten Dank aus.